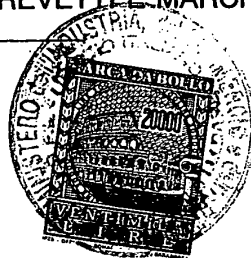




**MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO**  
DIREZIONE GENERALE DELLA PRODUZIONE INDUSTRIALE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per INV. IND.

N. MI97\_A\_001861

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito*

BEST AVAILABLE COPY

Roma, li .....

29 LUG. 1998

IL DIRETTORE DELLA DIVISIONE  
IL PRIMO DIRIGENTE  
(Ing. Attilio Rotcacci)

## AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MO:



## A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA S.p.A. N.G. (SP)  
Residenza MILANO - ITALIA codice 100743210150

2) Denominazione \_\_\_\_\_  
Residenza \_\_\_\_\_ codice \_\_\_\_\_

## B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome \_\_\_\_\_ cod. fiscale \_\_\_\_\_  
denominazione studio di appartenenza \_\_\_\_\_  
via \_\_\_\_\_ n. \_\_\_\_\_ città \_\_\_\_\_ cap \_\_\_\_\_ (prov) \_\_\_\_\_

## C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA S.p.A.  
via Matteo Civitali n. 101 città MILANO cap 20148 (prov) MI

## D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sci)

A61K

gruppo/sottogruppo

Diarilalchilpiperazine attive sulle basse vie urinarieANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA \_\_\_\_\_ N° PROTOCOLLO \_\_\_\_\_

## E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) LEONARDI Amedeo 3) RIVA Carlo  
2) MOTTA Gianni 4) TESTA Rodolfo

## F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato  
S/R

Data

Protocollo

1) \_\_\_\_\_  
2) \_\_\_\_\_

## G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

## H. ANNOTAZIONI SPECIALI

## DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc.	N. es.	PROV	n. pag.	contenuto
1)	1	PROV	48	riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)
2)		PROV		disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)
3)		RIS		lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale
4)	1	RIS		designazione inventore
5)		RIS		documenti di priorità con traduzione in italiano
6)		RIS		autorizzazione o atto di cessione
7)				nominativo completo del richiedente

3) attestati di versamento, totale lire 565.000 - cinquecentosessantacinque mila obbligatorio

COMPILATO IL 01/08/1997 FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE (I) Abraham SARTANI Direttore R&SCONTINUA SI/NO NO RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA S.p.A.DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SIUFFICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI MILANO codice 15VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MI97A-001861 Reg.AL'anno millenovecento NOVANTASETTE, il giorno UNO, del mese di AGOSTOil(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n. 00 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraindicato.

## I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

timbro

L'UFFICIALE ROGANTE

RIASSUNT INVENZIONE C N DISEGNO PRINCIPALE DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

1197A

00861

REG. A

DATA DI DEPOS.

01/08/1971

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

/ /

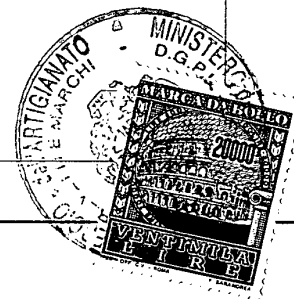
D. TITOLO

"DIARILALCHILPIPERAZINE ATTIVE SULLE BASSE VIE URINARIE"

L. RIASSUNTO

Vengono descritti composti diarilalchilpiperazinicici attivi sulle basse vie urinarie. I composti e i loro enantiomeri, diastereoisomeri, N-ossidi, polimorfi, solvati e sali farmaceuticamente accettabili sono efficaci nel trattamento di pazienti affetti da disfunzioni neuromuscolari delle basse vie urinarie e per il trattamento delle patologie associate al recettore 5-HT<sub>1A</sub>. Sono descritti anche la preparazione dei composti e le composizioni farmaceutiche che li contengono.

*Recordati S.p.A.*  
RECORDATI, Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.



M. DISEGNO

DESCRIZIONE dell'invenzione avente per titolo:

"DIARILALCHILPIPERAZINE ATTIVE SULLE BASSE VIE URINARIE"

a nome : Recordati, Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.

con sede in: Milano, via Civitali, 1

di nazionalità: italiana.

Inventori designati: Amedeo LEONARDI, Gianni MOTTA, Carlo RIVA e  
Rodolfo TESTA

\*\*\*\*\*

MI 97 A 185-1  
01 990.1037

AMBITO DELL'INVENZIONE

L'invenzione riguarda diarilalchilpiperazine, le composizioni farmaceutiche che le contengono e gli usi di tali derivati e composizioni.

Il flavossato, l'ossibutinina e l'imipramina sono principi attivi rappresentativi di tre diverse classi di composti attualmente usate nella terapia dell'incontinenza urinaria. Tali sostanze sono state sperimentate in modelli animali nei quali è stata confermata la loro attività.

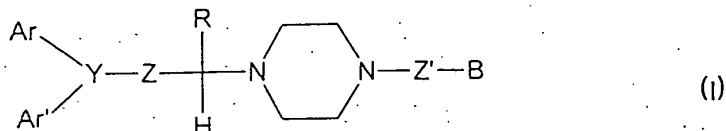
I composti dell'invenzione, riportati di seguito, condividono poche caratteristiche strutturali con le suddette sostanze, tranne la sola presenza nella molecola di un atomo di azoto basico.

I composti dell'invenzione dimostrano una maggiore efficacia rispetto ai suddetti farmaci nei test farmacologici indicativi dell'attività sulle basse vie urinarie, in particolare dell'attività contro le disfunzioni neuromuscolari delle basse vie urinarie, e sono dotati di un'affinità potente e selettiva per il recettore 5-HT<sub>1A</sub>.

serotoninergico.

Sotto un certo aspetto, l'invenzione riguarda composti di formula

I:



dove

sia Ar sia Ar' separatamente rappresentano un gruppo arile sostituito o non sostituito o un gruppo eteroarile sostituito o non sostituito,

Y rappresenta un atomo di azoto o un gruppo CH, C-OH, C-CN o C-CONH<sub>2</sub>,

R rappresenta un atomo di idrogeno o un gruppo alchile inferiore,

B rappresenta un gruppo arile sostituito o non sostituito o un gruppo eteroarile sostituito o non sostituito,

Z rappresenta un gruppo metilene o etilene, e

Z' rappresenta un legame di valenza o un gruppo metilene o etilene.

L'invenzione riguarda anche gli enantiomeri, i diastereoisomeri,

gli N-ossidi, i polimorfi, i solvatati e i sali farmaceuticamente accettabili di tali composti.

L'invenzione riguarda inoltre le composizioni farmaceutiche comprendenti i composti di formula I o gli enantiomeri, i diastereoisomeri, gli N-ossidi, i polimorfi, i solvatati e i sali farmaceuticamente accettabili in miscela con diluenti e veicoli

farmaceuticamente accettabili.

L'invenzione riguarda inoltre l'uso di tali composizioni per il trattamento dei pazienti affetti da disfunzioni neuromuscolari delle basse vie urinarie, in particolare mediante riduzione della frequenza delle contrazioni vescicali dovute alla distensione della vescica e all'aumento della capienza della vescica stessa, l'uso prevede la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace di uno o più composti selezionati di formula I o degli enantiomeri, diastereoisomeri, N-ossidi, polimorfi, solvatati e sali farmaceuticamente accettabili dei composti stessi.

Secondo un ulteriore aspetto, l'invenzione riguarda metodi di interazione con i recettori serotoninergici 5-HT<sub>1A</sub> e quindi, in virtù dell'attività svolta a livello di questo recettore, il possibile impiego nel trattamento di disturbi del sistema nervoso centrale quali l'ansia e la depressione, l'ipertensione, i disturbi del ciclo sonno/veglia, il comportamento alimentare e/o la funzionalità sessuale e i disturbi cognitivi nei mammiferi, in particolare nell'uomo.

#### DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

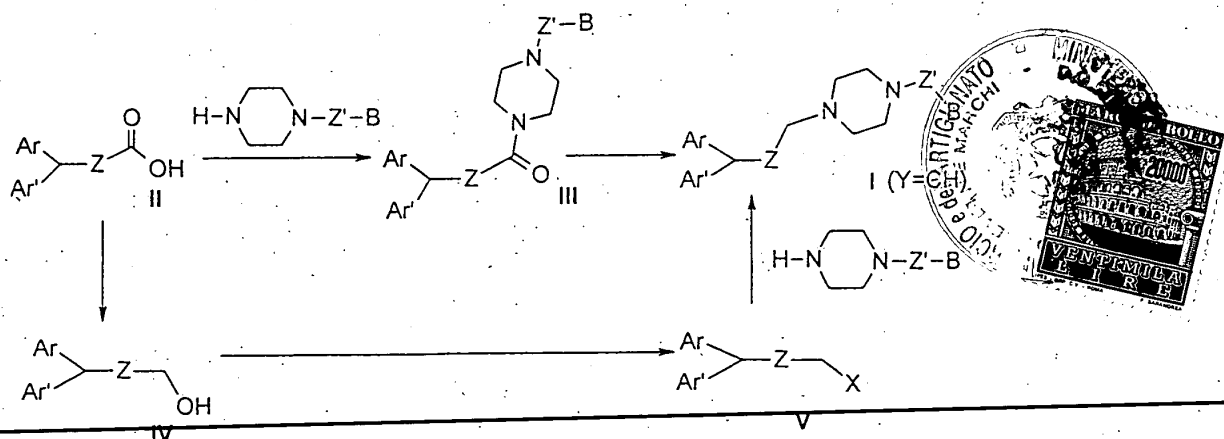
I gruppi arile che possono essere rappresentati da B, Ar e Ar' sono preferibilmente gruppi aromatici monociclici o biciclici con 6-12 atomi di carbonio (per esempio fenile o naftile). I gruppi eteroarile che possono essere rappresentati da B, Ar e Ar' sono preferibilmente gruppi aromatici monociclici o biciclici con 5-12 atomi di cui uno o più sono eteroatomi (per esempio azoto, ossigeno e zolfo) e i restanti sono atomi di carbonio. Uno o più sostituenti possono essere scelti

tra gli atomi di alogeno e i gruppi alchile, alcossi, alogenoalcossi, ciano, carbamoile, acile, nitro, ammino, acilammino, alchilsolfonil-ammino e alchilammino. Quando B rappresenta un gruppo arile, due sostituenti dell'anello aromatico possono essere collegati insieme per formare un'altro anello. Per esempio, B può rappresentare un anello benzodiossanile.

#### Sintesi dei composti dell'invenzione

I composti di formula I conformemente all'invenzione dove Y è un gruppo CH, R è H e Ar, Ar', B, Z e Z' sono come definiti sopra possono normalmente essere preparati come indicato nel seguente schema 1:

Schema 1



Gli intermedi di formula II sono reperibili in commercio oppure la loro sintesi è pubblicata nella letteratura e/o possono essere preparati con metodi tradizionali. In generale possono essere sintetizzati, per esempio per Z=metilene, dai corrispondenti diarilchetoni mediante reazione di Reformatsky con alchile

2-bromoacetato e zinco attivato (*Org. React.*, 1975, 22, 423; *Synthesis*, 1989, 571) seguita da idrolisi, o mediante reazione di Wadsworth-Emmons con trietil fosfonoacetato e base (*Chem. Rev.*, 1989, 89, 863) seguita da idrolisi. Ulteriori metodi di sintesi saranno ovvi o chi è esperto nell'arte.

Gli intermedi II possono essere condensati con idonei derivati piperazinici *N*-monosostituiti in presenza di un agente condensante (per esempio dietil cianosfosfonato, dicicloesilcarbodiimide e *N,N'*-carbonildiimidazolo), eventualmente in presenza di un agente promotore (per esempio *N*-idrossisuccinimide, 4-dimetilamminopiridina) in solvente aprotico o clorurato (per esempio *N,N*-dimetilformammide, cloroformio, metilene cloruro) a -20°C/140°C (Albertson, *Org. React.* 1962, 12, 205-218; Doherty et al., *J. Med. Chem.* 1992, 35, 2; Staab et al., *Newer Methods Prep. Org. Chem.*, 1968, 5, 61; Ishihara, *Chem. Pharm. Bull.* 1991, 39, 3236).

Altri tipi di reazione sono il metodo dell'anidride mista, con reazione dell'Intermedio II con un alchile cloroformiato in presenza di un'ammina terziaria (per esempio trietilammina) seguita dall'addizione del reagente piperazinico in solvente aprotico (per esempio diossano, metilene cloruro) eventualmente in presenza, per esempio, di 1-idrossipiperidina come agente promotore (*Org. React.* 1962, 12, 157).

Altri metodi di ammidificazione dell'Intermedio II (o derivati semplici di II quali gli esteri o gli acili cloruri) con piperazina *N*-monosostituita sono ovvi a chi è esperto nell'arte. Un ulteriore metodo di condensazione prevede la reazione di semplici alchil esteri



di II con le ammidi di alluminio ottenute dalle piperazine e dal trimetilalluminio (*J. Med. Chem.* 1996, 39, 4692).

Gli Intermedi III così preparati possono essere ridotti al composto (I) desiderato dove  $Y=CH$  ricorrendo ad agenti riducenti in grado di convertire la funzionalità ammidica in funzionalità amminica come l'idruro di litio alluminio o altri idruri complessi di alluminio in dietilere o tetraidrofurano, o un complesso diboranico stabile come borano-tetraidrofurano o borano-dimetilsolfuro o altri (*J. Org. Chem.* 1982, 47, 1389) usati in solvente idoneo (per esempio tetraidrofurano). Questi composti del boro sono particolarmente efficaci quando i gruppi Ar portano gruppi riducibili come il nitro, che non vengono ridotti.

Altri agenti riducenti adatti sono noti a chi è esperto nell'arte (March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley Interscience Ed., 1992, 1212).

Una via di reazione alternativa per preparare i composti (I) dove  $Y$  è  $CH$  è di ridurre i composti II ricorrendo agli agenti riducenti suddetti o altre tecniche tradizionali (per esempio  $NaBH_4$  con  $CaCl_2$ , riduzione di anidridi miste ottenute per reazione con un cloroformiato,

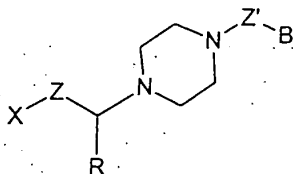
---

con  $NaBH_4$ ) in composti alcolici IV, che vengono convertiti nei reagenti alchilanti V, dove X è un gruppo uscente (Cl, I, Br, p-toluenesolfonilossi, metansolfonilossi) per mezzo di tecniche tradizionali ben documentate. V può esser fatto reagire con piperazine monosostituite per dare i composti I. Tali reazioni di alchilazione sono eseguite con metodi tradizionali, ben noti a chi è esperto

nell'arte. In genere l'alchilazione è eseguita in solvente aprotico (per esempio acetonitrile, dimetilformammide, toluene, diossano, tetraidrofurano) o protico (per esempio etanolo, *n*-butanolo) o senza solvente in presenza o meno di una base (per esempio trietilammina, diisopropiletilammina, piridina, 4-dimetilamminopiridina, potassio carbonato) a temperatura compresa tra quella ambiente e 180 °C.

I composti IV e V possono essere preparati anche mediante alchilazione di un composto  $\text{ArCH}_2\text{Ar}'$  nella forma del suo carbanione metilico (ottenuto per esempio con una base come butil litio o altro complesso di litio o altra base derivante da metallo alcalino) con un composto rispettivamente di formula  $\text{X-Z-CH}_2\text{-OPrG}$  o  $\text{X-Z-CH}_2\text{-X}$  dove X e Z sono come definiti sopra e PrG rappresenta un gruppo di protezione (per esempio O-tetraidropiranile) da rimuovere dopo l'alchilazione.

Se la stessa tecnica di alchilazione è eseguita su  $\text{ArCH}_2\text{Ar}'$  con il seguente composto VI, dove X è un gruppo uscente come prima:



(VI)

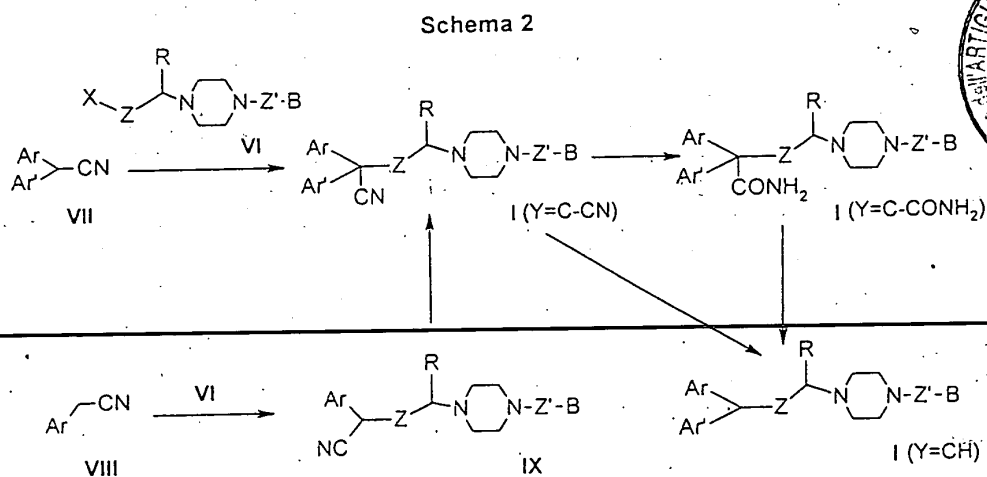
i composti I possono essere preparati direttamente.

I composti VI possono essere preparati facilmente partendo dai composti VI che hanno un gruppo  $\text{COOAr}$  invece del gruppo terminale  $\text{-CH}_2\text{-X}$ . Comuni procedimenti di riduzione (per esempio idruro di litio alluminio o altri idruri metallici complessi) possono dare i corrispondenti composti VI con  $\text{X} = \text{OH}$ , che possono a loro volta essere

tradizionalmente convertiti in composti VI con X = gruppo uscente. Gli esteri di partenza possono essere preparati con la ben nota reazione di Michael o reazioni di sostituzione nucleofila di una piperazina monosostituita su un idoneo estere 2,3-insaturo o 2-aloestere.

Tecniche alternative per ottenere i composti VI sono l'alchilazione di idonei derivati piperazinici monosostituiti con un composto rispettivamente di formula  $X-CH(R)-Z-OPrG$  o  $X-Z-CH_2-X$  dovè X, R e Z sono come definiti sopra e PrG è un gruppo proteggente (per esempio O-tetraidropiraniile) da rimuovere dopo l'alchilazione. I composti di formula I conformemente all'invenzione dovè Y è un gruppo C-CN, C-CONH<sub>2</sub> o CH e Ar, Ar', R, B, Z e Z' sono come definiti sopra possono generalmente essere preparati come indicato dal seguente Schema 2:

2:



Gli Intermedi VII, normalmente reperibili in commercio o disponibili con metodi di sintesi tradizionali, possono essere trasformati in composti di formula I con Y = C-CN per alchilazione del

corrispondente carbanione con idonei derivati piperazinicici VI (I7 *Farmaco*, 1995, 50, 505). L'alchilazione è eseguita ricorrendo a una base (per esempio butil litio, sodio ammido, sodio idruro, litio diisopropilammide, litio bis(trimetilsilil)ammide o altra nota a chi è esperto nell'arte) in idoneo solvente aprotico come toluene, tetraidrofurano, dimetossietano, diossano, diglyme o altro) a  $-20^{\circ}\text{C}$ /temperatura di ricaduta. I composti I dove  $\text{Y} = \text{C-CN}$  possono essere facilmente trasformati con tecniche tradizionali (idrolisi parziale con acido acquoso per esempio acido solforico al 70% o acido di Lewis normalmente a temperatura ambiente  $-80^{\circ}\text{C}$ ; March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley Interscience Ed., 1992, 887) in composti I con  $\text{Y} = \text{C-CONH}_2$ . L'idrolisi eseguita in condizioni più drastiche (per esempio acido solforico al 70% a temperatura di riflusso) consente un procedimento alternativo al metodo indicato nel primo schema di reazione dando composti I con  $\text{Y} = \text{CH}$ .

Un ulteriore tecnica consiste nell'eseguire la stessa C-alchilazione di cui sopra con idonei derivati piperazinicici VI su composti  $\text{ArCH}_2\text{CN}$  VIII, che sono normalmente disponibili in commercio o accessibili con metodi di sintesi tradizionali, per dare gli intermedi

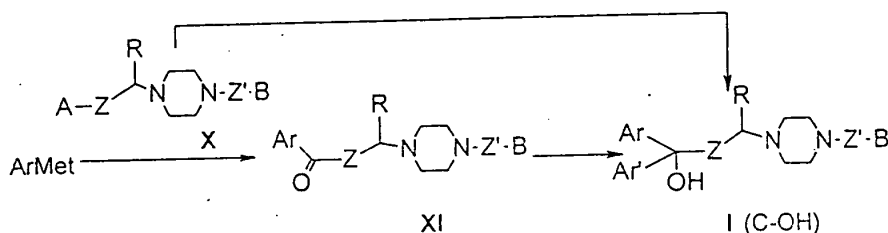
---

IX, che possono a loro volta essere arilati con un composto  $\text{Ar}'\text{-LG}$  (dove il gruppo uscente LG rappresenta un atomo di cloro, bromo o fluoro) normalmente eseguendo una reazione di trasferimento di fase in presenza di una base (per esempio sodio idrossido al 50%, *Tetrahedron Letter*, 1969 673) e un catalizzatore (per esempio trietilbenzilammonio cloruro) in idoneo solvente (per esempio toluene) a temperatura

ambiente/di ricadere. Il gruppo arile deve essere sufficientemente attivato alla sostituzione aromatica nucleofila dalla presenza di gruppi elettron-attrattori nella giusta posizione e/o in quanto eterociclo elettron-povero (*Chem. Rev.*, 1951, 49, 273).

I composti di formula I conformemente all'invenzione dove Y è un gruppo C-OH e Ar, Ar', R, B, Z e Z' sono come definiti sopra possono normalmente essere preparati come indicato nel seguente schema 3:

Schema 3



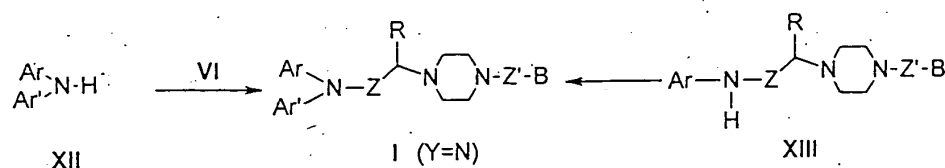
I derivati metallici arilici ArMet dove Met sta per metallo (per esempio litio o magnesio alogenuro) preparato facendo agire il butillitio o magnesio su un composto aril-Br o aril-I in tetraidrofurano o dietil etero a -70°C-temperatura di ricadere) sono fatti reagire nello stesso solvente a -20°C/temperatura di ricadere con derivati X facilmente preparabili con metodi tradizionali dove A può

rappresentare un gruppo carbossilato, ciano, CONH<sub>2</sub> per dare composti I dove Ar = Ar'. X è preferibilmente un alchile piperazinopropionato o un alchile piperazinoacetato. In alcuni casi è possibile la litiazione diretta della specie arile, per esempio nel caso in cui su Ar sia presente un sostituito *orto* dimetilamminocarbonile o metossi. Quando A in X rappresenta un gruppo (CH<sub>3</sub>O)(CH<sub>3</sub>)NC(O) (A', ammidi di Weinreb), è

possibile eseguire una reazione a due passaggi con isolamento degli intermedi chetonici XI. Gli XI sono poi fatti reagire con Ar'Met per dare i composti alcolici (I) anche portanti gruppi arile differenti.

I composti di formula I conformemente all'invenzione dove Y è un atomo di N possono normalmente essere preparati come indicato dal seguente schema 4:

Schema 4



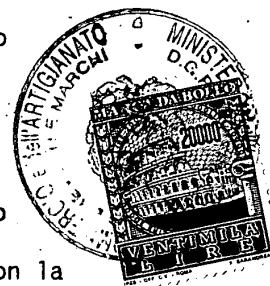
Gli intermedi XII possono essere trasformati per *N*-alchilazione del corrispondente aza-anione con idonei composti VI (vedi sopra). L'alchilazione è eseguita in presenza di una base (per esempio butillitio, sodio ammido, sodio idruro, litio diisopropilammide, litio bis(trimetilsilil)ammide o altra nota a chi è esperto nell'arte) in idoneo solvente aprotico come toluene, tetraidrofurano, dimetossietano, diossano, diglyme a -20°C/temperatura di ricadere.

Gli intermedi XII sono reperibili in commercio o possono essere preparati con procedimenti pubblicati nella letteratura in genere per sostituzione nucleofila di un composto Ar-NH<sub>2</sub> su un Ar'-LG (dove LG è un gruppo uscente come iodio, trifluorometansolfonilossi, bromo, cloro, fluoro). La sostituzione nucleofila può essere catalizzata o non catalizzata ed è in genere eseguita in presenza di basi (per esempio sodio carbonato, litio diisopropilammide, sodio *tert*-butossido, ecc.).

Il catalizzatore metallico usato puo' essere scelto tra un'ampia gamma, per esempio rame, rame (I) ioduro o bromuro o ossido (*Tetrahedron*, 1984, 40, 1433), catalizzatori di nichel (*J. Org. Chem.*, 1975, 40, 2267), palladio dicloruro, palladio diacetato, palladio tetrakis-(trifenilfosfino), bis(difenilfosfino)palladio dicloruro, palladio dibenzilidene acetone, bis(difenilfosfinoferrocene)palladio dicloruro (*Synlett*, 1996, 329; *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 1568; 1997, 62, 1268; 1997, 62, 1264). Le reazioni sono eseguite a temperatura di fusione, senza solvente o in solvente adatto (per esempio dimetilacetammide, dimetilformammide, diossano, toluene, tetraidrofurano) a temperatura compresa tra quella ambiente e quella di ricadere in presenza o meno di un legante (per esempio trifenilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina, bis(difenilfosfino)ferrocene, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'- binaftile o altro legante fosfinico reperibile in commercio).

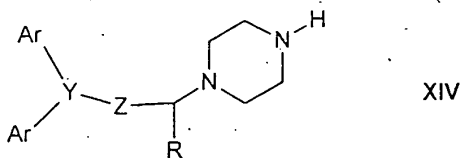
Un procedimento alternativo per ottenere i composti (I), specialmente efficace quando uno o entrambi i gruppi arile portano gruppi nitro, consiste nell'arilare gli intermedi amminici XIII con la stessa tecnica riportata per la preparazione degli intermedi XII.

Gli intermedi XIII sono ottenibili con procedimenti comuni noti a chi è esperto nell'arte, che in genere consistono nell'alchilazione di un derivato anilिनico  $Ar-NH_2$  con un idoneo composto VI in solventi ad alto punto di ebollizione (per esempio *n*-butanolo) o a fusione. In alternativa, se la funzione arilica è adatta allo scopo (per esempio è sufficientemente attivata alla sostituzione aromatica nucleofila, vedi



sopra) possono essere preparati per reazione di un Ar-LG (dove LG è come definito sopra) con idoneo derivato omega-amminoalchil-piperazinico. La reazione può essere non catalizzata ed eseguita a temperatura di fusione senza solvente o in solvente idoneo (per esempio *n*-butanolo, dimetilformammide, dimetilacetammide) a temperatura ambiente/di ricadere. La reazione può essere catalizzata come per la preparazione degli intermedi XII.

Quando B è arile o eteroarile-alchilene inferiore, per preparare i composti I possono essere impiegate le suddette tecniche di reazione o, in alternativa, la sintesi può essere eseguita usando derivati piperazinici dove Z'-B rappresenta un gruppo proteggente (per esempio *tert*-butossicarbonile, benzilossicarbonile, benzile o altro opportunamente scelto tra gruppi proteggenti delle ammine in Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, New York, 1991. Applicando gli stessi metodi generali di sintesi riportati sopra si ottengono i composti finali I dove Z'-B è il citato gruppo proteggente. Tecniche semplici e tradizionali di deprotezione consentono di preparare i composti XIV, che possono essere alchilati con idoneo arilalchile o eteroalchil alogenuro per dare detti composti I dell'invenzione.



ESEMPIO 1



**1-(3,3-difenilpropil)-4-(2-metossifenil)piperazina cloridrato****a) 1-(3,3-difenilpropionil)-4-(2-metossifenil)piperazina (1A)**

Ad una soluzione di 1,13 g di acido 3,3-difenilpropionico e di 1,06 g di 1-(2-metossifenil)piperazina in 25 mL di *N,N*-dimetilformammide, mantenuta in agitazione a 0-5°C, vennero aggiunti in successione 0,9 mL di dietil cianofosfonato 93% e 0,77 mL di trietilammina. La soluzione ottenuta fu agitata a temperatura ambiente per 5 h, versata in 250 mL di acqua ed estratta con etile acetato. La fase organica fu lavata con acqua, anidrificata su sodio solfato anidro ed evaporata sotto vuoto a secchezza. Il residuo oleoso fu purificato mediante cromatografia flash (cloroformio-etile acetato 9:1) a dare il prodotto del titolo con resa teorica.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,15-7,35 (m, 10H, protoni fenilici), 6,75-7,05 (m, 4H, protoni metossifenilici), 4,69 (t, 1H, CH), 3,85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,67-3,77 (m, 2H, protoni piperazinici), 3,47-3,67 (m, 2H, protoni piperazinici), 3,10 (d, 2H, CH<sub>2</sub>C(O)), 2,83-2,93 (m, 2H, protoni piperazinici), 2,67-2,77 (m, 2H, protoni piperazinici).

**b) 1-(3,3-difenilpropil)-4-(2-metossifenil)piperazina cloridrato**

Ad una soluzione di 2,0 g del composto 1A in 45 mL di tetraidrofurano anidro mantenuta in agitazione a temperatura ambiente furono aggiunti a porzioni 0,44 g di litio alluminio idruro. La miscela di reazione fu agitata a temperatura ambiente per 24 h e per 2,5 h a riflusso. Successivamente la miscela fu raffreddata e furono aggiunti cautamente 5 mL di etile acetato e 5 mL di etanolo; quindi fu versata in 225 mL di acqua ed estratta con etile acetato. La fase organica fu

lavata con acqua, essiccata su sodio solfato anidro ed evaporata a secchezza sotto vuoto. Il grezzo fu purificato mediante cromatografia flash (etere di petrolio-etile acetato 7:3). Il residuo ottenuto per evaporazione delle frazioni raccolte fu sciolto in etile acetato ed alla soluzione fu aggiunto 1 equivalente molare di acido cloridrico (sol. 2N in etanolo). Il prodotto del titolo, cristallizzato, fu isolato mediante filtrazione a dare 0,83 g (39%). P.f. 143-149°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 12,75-13,10 (sa, 1H, NH+), 7,15-7,35 (m, 10H, protoni fenilici), 6,80-7,12 (m, 4H, protoni metossifenilici), 3,99 (t, 1H, CH), 3,85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,38-3,70 (m, 6H, protoni piperazini,  $\text{CH}_2\text{NH}^+$ ), 2,85-3,15 (m, 4H, protoni piperazini), 2,65-2,82 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ).

#### ESEMPIO 2

1-(3,3-difenilpropil)-4-[5-(2,3-diidro-1,4-benzodiossinil)]piperazina metansolfonato

a) 1-(3,3-difenilpropionil)-4-[5-(2,3-diidro-1,4-benzodiossinil)]-  
piperazina (2A)

Il prodotto del titolo fu preparato secondo la metodica descritta nell'esempio 1A, ma utilizzando la 1-[5-(2,3-diidro-1,4-benzodiossinil)]piperazina invece della 1-(2-metossifenil)piperazina. Il grezzo fu purificato mediante cromatografia flash (cloroformio-etile acetato 8:2) a dare il prodotto del titolo (85%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,15-7,35 (m, 10H, protoni fenilici), 6,74 (dd, 1H, H7 benzodiossanico), 6,60 (dd, 1H, H6 benzodiossanico), 6,40 (dd, 1H, H8 benzodiossanico), 4,68 (t, 1H, CH), 4,15-4,35 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ),

3,65-3,75 (m, 2H, protoni piperazinici), 3,40-3,50 (m, 2H, protoni piperazinici), 3,10 (d, 2H,  $\text{CH}_2\text{C(O)}$ ), 2,85-2,95 (m, 2H, protoni piperazinici), 2,65-2,75 (m, 2H, protoni piperazinici).

b) 1-(3,3-difenilpropil)-4-[5-(2,3-diidro-1,4-benzodiossinil)]-  
piperazina metansolfonato

Il prodotto del titolo fu ottenuto e purificato seguendo la procedura riportata nell'esempio 1 utilizzando l'intermedio 2A invece di 1A. Il residuo dalla cromatografia su colonna venne sciolto in etile acetato ed addizionato di un equivalente molare di acido metansolfonico (sol. 0,5 M in etile acetato). Dopo una notte a 3°C, il prodotto del titolo cristallizzato fu recuperato mediante filtrazione (21%). P.f. 194-195°C.

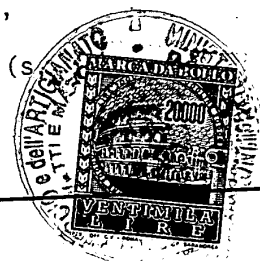
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 9,35-9,55 (sa, 1H,  $\text{NH}^+$ ), 7,12-7,40 (m, 10H, protoni fenilici), 6,75 (dd, 1H, H7 benzodiossanico), 6,50 e 6,58 (2dd, 2H, H6,H8 benzodiossanici), 4,18-4,28 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,05 (t, 1H, CH), 3,45-3,68 (m, 4H, protoni piperazinici), 2,80-3,30 (m, 6H, protoni piperazinici,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2,45-2,55 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2,30 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{S}$ ).

### ESEMPIO 3

1-[3,3-bis-(4-nitrofenil)propil]-4-(2-metossifenil)piperazina  
dicloridrato . 0,8  $\text{H}_2\text{O}$

a) 1-[3,3-bis-(4-nitrofenil)propionil]-4-(2-metossifenil)-  
piperazina (3A)

Il prodotto del titolo fu preparato secondo la metodica descritta nell'esempio 1A a partire da acido 3,3-bis-(4-nitrofenil)propionico



(preparato secondo la metodica descritta da Pfeiffer et al., *Annalen* 1953, 581, 149) invece di acido 3,3-difenilpropionico. Si usò cloroformio invece di etile acetato per l'estrazione ed il grezzo fu purificato per cristallizzazione da etanolo 80% con ottenimento di un solido fondente a 159-163°C (48%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,18 (dd, 4H, H<sub>3,5</sub> nitrofenilici), 7,42 (dd, 4H, H<sub>2,6</sub> nitrofenilici), 6,80-7,14 (m, 4H, aromatici metossifenilici), 4,97 (t, 1H, CH), 3,86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,67-3,78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,58-3,67 (m, 2H, CON(CHH)<sub>2</sub> equatoriali), 3,16 (d, 2H, CON(CHH)<sub>2</sub> assiali), 2,90-3,07 (m, 4H, restanti protoni piperazinici).

b) 1-[3,3-bis-(4-nitrofenil)propil]-4-(2-metossifenil)piperazina  
dicloridrato . 0,8 H<sub>2</sub>O

Ad una soluzione di 0,49 g di 3A in 6 mL di tetraidrofurano anidro agitata in atmosfera di azoto furono aggiunti, a 0-5°C, 1,25 mL di borano-dimetilsolfuro (sol. 2 M in tetraidrofurano). La miscela fu agitata a riflusso per 4 h e raffreddata a 0°C; poi furono aggiunti 1 mL di metanolo e, dopo 0,5 h in agitazione a 20-25°C, 0,5 mL di acido cloridrico (sol. 4 N in isopropanolo). La miscela fu agitata a riflusso per 1 h, diluita con 20 mL di metanolo and evaporata sotto

vuoto a secchezza. Il residuo fu ripreso con 10 mL di acqua e la miscela fu resa basica per aggiunta di sodio idrossido 1 N ed estratta con 3x5 mL di cloroformio. Le fasi organiche riunite furono lavate con acqua, anidificate su sodio solfato anidro ed evaporate sotto vuoto a secchezza. Il residuo fu dissolto in 18 mL di metanolo e la soluzione fu acidificata con acido cloridrico 4 N in isopropanolo in

eccesso. Dopo 3 h a 0°C il cristallizzato fu raccolto per filtrazione a dare 0,31 g (55.7%) del prodotto del titolo fondente a 191-194°C e contenente 0,8 moli di acqua.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 11,25-11,45 (sa, 1H, NH+), 8,20 (dd, 4H, H<sub>3,5</sub> nitrofenilici), 7,70 (dd, 4H, H<sub>2,6</sub> nitrofenilici), 6,85-7,07 (m, 4H, aromatici metossifenilici), 5,85-6,18 (sa, 2,6H, H<sub>2</sub>O and NH+), 4,54 (t, 1H, CH), 3,77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,55-3,65 (m, 4H, protoni piperazinici), 3,07-3,25 (m, 4H, protoni piperazinici), 2,90-3,07 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,63-2,80 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N).

#### ESEMPIO 4

1-[3,3-*bis*-(4-metossifenil)propil]-4-(2-metossifenil)piperazina dicloridrato

a) 1-[3,3-*bis*-(4-metossifenil)propionil]-4-(2-metossifenil)-piperazina cloridrato (4A)

Il prodotto del titolo fu preparato secondo la metodica descritta nell'esempio 1A a partire da 0,57 g di acido 3,3-*bis*-(4-metossifenil)-propionico (preparato secondo la metodica descritta da Klemm L.H., J. Org. Chem. 1958, 23, 344) invece di acido 3,3-difenilpropionico. Si uso' dietil etere invece di etile acetato per l'estrazione e

l'estratto, dopo anidificazione su sodio solfato anidro, fu acidificato con acido cloridrico (sol. 3 N in dietil etere). Il precipitato fu raccolto per filtrazione e ricristallizzato da acetone a dare 0,65 g del prodotto del titolo (resa 65.5%) fondente a 175-179°C.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ): 9,50 (sa, 1H, NH+), 7,15-7,25 (m, 4H, aromatici metossifenilici sistema AA'BB'), 6,88-7,25 (m, 4H, protoni

metossifenilici), 6,76-6,85 (m, 4H, aromatici metossifenilici sistema AA'BB'), 4,38 (t, 1H, CH), 3,82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,55-3,80 (m, 4H, protoni piperazinici), 3,67 (s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>), 2,88-3,15 (m, 6H, protoni piperazinici, C(O)CH<sub>2</sub>).

b) 1-[3,3-bis-(4-metossifenil)propil]-4-(2-metossifenil)piperazina dicloridrato

Il prodotto del titolo fu ottenuto seguendo la procedura riportata nell'esempio 3 utilizzando l'intermedio 4A invece di 3A. Si uso' etile acetato invece di cloroformio per l'estrazione. Il residuo fu dissolto in dietil etere e, dopo trattamento con carbone, la soluzione fu acidificata con acido cloridrico in eccesso (sol. 3 N in dietil etere). Dopo 3 h il precipitato fu raccolto per filtrazione a dare il composto del titolo fondente a 163-171°C.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 8,80-9,60 (sa, 2H, NH+), 7,18-7,30 (m, 4H, aromatici metossifenilici sistema AA'BB'), 6,80-7,05 (m, 8H, protoni metossifenilici e restanti aromatici metossifenilici sistema AA'BB'), 3,92 (t, 1H, CH), 3,78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,71 (s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>), 3,35-3,62 (m, 4H, protoni piperazinici), 3,03-3,25 (m, 4H, protoni piperazinici), 2,85-3,03 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,42-2,52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH).

ESEMPIO 5

1-[N,N-bis-(2-piridil)-2-amminoetil]-4-(2-metossifenil)piperazina cloridrato

Ad una soluzione di 1,71 g di bis-(2-piridil)ammina in 50 mL di toluene agitata a temperatura ambiente furono aggiunti 0,55 g di sodio ammido 95% e, successivamente, 2,54 g di 1-(2-cloroetil)-4-(2-metossi-

fenil)piperazina. La miscela di reazione fu agitata a riflusso per 24 h, raffreddata a temperatura ambiente, diluita cautamente con 10 mL di metanolo e, dopo 15 minuti in agitazione, con 20 mL di acqua e 20 mL di etile acetato. Dopo 10 minuti in agitazione, si separarono le fasi e la fase acquosa fu riestratta con etile acetato. Le fasi organiche riunite furono lavate con acqua, anidificate su sodio solfato ed evaporate sotto vuoto a secchezza. Il grezzo fu purificato mediante cromatografia flash (gradiente etere di petrolio - etile acetato - soluzione 2,2 N di ammoniacca in metanolo da 6:4:0,2 a 4:6:0,2). Le frazioni raccolte furono evaporate a secchezza 2,51 g di prodotto del titolo come base (64,5%). Questo fu disciolto in 45 mL di etile acetato, al quale fu aggiunto 1 equivalente molare di acido cloridrico (sol. 1 M in etanolo). Dopo una notte a 0°C il prodotto del titolo cristallizzato venne recuperato per filtrazione. P.f. 218-220°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 8,40 (dd, 2H, H6 piridinici), 7,74 (ddd, 2H, H4 piridinici), 7,28 (dd, 2H, H3 piridinici), 6,90-7,15 (m, 6H, H5 piridinici, protoni fenilici), 4,58 (t, 2H,  $\text{PyNCH}_2$ ), 4,35-5,15 (sa, 1H,  $\text{NH}^+$ ), 3,80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2,95-3,35 (m, 10H, protoni piperazinici  $\text{PyNCH}_2\text{CH}_2$ ).

#### ESEMPIO 6

#### 1-[3-ciano-3,3-bis-(2-piridil)propil]-4-(2-metossifenil)piperazina

Ad una sospensione di 0,21 g di sodio amide 95% in 2 mL di 1,2-dimetossietano fu aggiunta per gocciolamento una soluzione di 0,78 g di 2,2-bis-(2-piridil)acetonitrile (preparato come descritto in *Heterocycles* 1995, 40, 757) in 8 mL di 1,2-dimetossietano, mantenendo



la miscela in agitazione in atmosfera di azoto a temperatura ambiente. Dopo 1 h furono gocciolati 1,02 g di 1-(2-cloroetil)-4-(2-metossifenil)piperazina disciolti in 4 mL di 1,2-dimetossietano. La miscela di reazione fu agitata a riflusso per 20 h, raffreddata a temperatura ambiente, versata cautamente in 40 g di ghiaccio, diluita con acqua ed estratta con etile acetato. Le fasi organiche riunite furono lavate con acqua, anidificate su sodio solfato anidro ed evaporate sotto vuoto a secchezza. Il grezzo fu purificato mediante cromatografia flash (gradiente etile acetato-metanolo da 10:0 a 9:1). Le frazioni raccolte furono evaporate a secchezza a dare 1,13 g di prodotto del titolo (68,4%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , d): 8,60 (dd, 2H, H6 piridinici), 7,58-7,73 (m, 4H, H3,4 piridinici), 7,22 (ddd, 2H, H5 piridinici), 6,83-7,03 (m, 4H, aromatici metossifenilici), 3,84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2,85-3,08 (m, 6H, protoni piperazinici,  $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,55-2,70 (m, 6H, protoni piperazinici,  $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ).

#### ESEMPIO 7

1-[3-ciano-3-fenil-3-(2-piridil)propil]-4-(2-metossifenil)piperazina  
dicloridrato

Il prodotto del titolo fu preparato secondo la metodica descritta nell'esempio 6 a partire da 1,86 g di 2-fenil-2-(2-piridil)acetonitrile (preparato come descritto in *Helv. Chim. Acta* 1944, 27, 1748) invece che da 2,bis-(2-piridil)acetonitrile. Il grezzo fu purificato mediante cromatografia flash (etile acetato-etere di petrolio 6:4) a dare, dopo evaporazione sotto vuoto delle frazioni raccolte, 3,39 g (86%) di



prodotto del titolo come base. Questo fu disciolto in 20 mL di etanolo, al quale furono aggiunti 6 mL di acido cloridrico (sol. 5 M in isopropanolo). Dopo una notte a temperatura ambiente vennero recuperati per filtrazione 3,45 g del prodotto del titolo cristallizzato. P.f. 228-230°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 11,50-11,75 (sa, 1H,  $\text{NH}^+$ ), 8,65 (dd, 2H, H6 piridinico), 8,25-8,60 (sa, 1H,  $\text{NH}^+$ ), 8,40 (ddd, 2H, H4 piridinico), 7,45-7,60 (m, 7H, H3,5 piridinici, protoni fenilici), 6,85-7,10 (m, 4H, aromatici metossifenilici), 3,77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,00-3,75 (m, 12H, protoni piperazinici e  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

#### ESEMPIO 8

##### 1-[3,3-bis-(2-piridil)propil]-4-(2-metossifenil)piperazina

Una miscela di 2,44 g del prodotto dell'esempio 6 e 12 mL di acido solforico 70% venne agitata a 125°C per 1,5 h. La miscela di reazione fu poi raffreddata a temperatura ambiente, versata cautamente in 100 g di ghiaccio, diluita con acqua, alcalinizzata con sodio idrossido 35% ed estratta con etile acetato (3x40mL). Le fasi organiche riunite furono lavate con acqua, anidificate su sodio solfato anidro ed evaporate sotto vuoto a secchezza. Il grezzo fu purificato mediante cromatografia flash (etile acetato-sol. 2;2 N di ammoniaca in metanolo 9;6:0,4). Le frazioni raccolte furono evaporate a secchezza a dare 1,87 g di prodotto del titolo come base (82%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ), 8,55 (dd, 2H, H6 piridinici), 7,58 (ddd, 2H, H4 piridinici), 7,36 (dd, 2H, H3 piridinici), 7,10 (ddd, 2H, H5, piridinici), 6,79-7,03 (m, 4H, aromatici metossifenilici), 4,37 (t, 1H,

CH), 3,84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,95-3,12 (m, 4H, protoni piperazinici),  
2,55-2,73 (m, 4H, protoni piperazinici), 2,30-2,55 (m, 4H, CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N).

## ESEMPIO 9

1-[3-fenil-3-(2-piridil)propil]-4-(2-metossifenil)piperazina ed

## ESEMPIO 10

1-[3-carbamoil-3-fenil-3-(2-piridil)propil]-4-(2-metossifenil)-  
piperazina

Una miscela di 1,26 g del prodotto dell'esempio 7 e 6,2 mL di acido solforico 70% venne agitata a 125°C per 40 min. La miscela di reazione fu poi raffreddata a temperatura ambiente, versata cautamente in 60 g di ghiaccio, diluita con acqua, basificata con sodio idrossido 35% ed estratta con etile acetato (2x60mL). Le fasi organiche riunite furono lavate con acqua, anidificate su sodio solfato ed evaporate sotto vuoto a secchezza. Il grezzo fu purificato mediante cromatografia flash (gradiente etile acetato-etero di petrolio-sol. 2,7 N di ammoniaca in metanolo da 5:5:0,5 a 8:2:0,5). Dall'evaporazione sotto vuoto delle frazioni meno polari furono ottenuti 0,25 g del prodotto dell'Esempio 9.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,59 (dd, 1H, H6 piridinico), 7,54 (ddd, 1H, H4 piridinico), 7,08-7,41 (m, 7H, H3,5 piridinici, aromatici fenilici), 6,82-7,07 (m, 4H, aromatici metossifenilici), 4,18 (t, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 3,85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,00-3,15 (m, 4H, protoni piperazinici), 2,25-2,73 (m, 8H, protoni piperazinici e CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

Dall'evaporazione delle frazioni piu' polari furono ottenuti 0,78 g del prodotto dell'Esempio 10 come olio. Quest'ultimo fu

cristallizzato da acetonitrile a dare, dopo filtrazione, 0,35 g di un solido fondente a 156-164°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 9,20-9,40 (sa, 1H,  $\text{CONH}_2$ ), 8,55 (dd, 1H, H6 piridinico), 7,60 (ddd, 1H, H4 piridinico), 7,10-7,35 (m, 7H, H3,5 piridinici, aromatici fenilici), 6,80-7,05 (m, 4H, aromatici metossifenilici), 5,60-5,75 (sa, 1H,  $\text{CONH}_2$ ), 3,83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2,15-3,15 (m, 12H, protoni piperazinici e  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

#### ESEMPIO 11

1-[N-(2-nitrofenil)-N-(2-piridil)-2-amminoetil]-4-(2-metossifenil)-piperazina

Una miscela di 0,43 g di 1-[N-(2-nitrofenil)-2-amminoetil]-4-(2-metossifenil)piperazina (preparata come descritto in US 3,472,854), 0,19 g di 2-bromopiridina, 0,17 g di potassio carbonato anidro e 0,01 g di rame in polvere fu scaldata a 100°C per 3 h. Dopo questo periodo furono aggiunti altri 0,138 g di 2-bromopiridina e la miscela fu scaldata a 160°C per altre 24 h, raffreddata a temperatura ambiente, estratta con etile acetato (2x20mL). Le fasi organiche riunite furono lavate con acqua, anidificate su sodio solfato ed evaporate sotto vuoto a secchezza. Il grezzo fu purificato mediante cromatografia flash (etile acetato-etero di petrolio 7:3). Le frazioni raccolte furono evaporate a secchezza a dare 0.25 g (52%) di prodotto del titolo.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,12 (dd, 1H, H6 piridinico), 7,98 (dd, 1H, H3 nitrofenilico), 7,52-7,70 (m, 2H, aromatici), 7,30-7,50 (m, 2H, aromatici), 6,79-7,03 (m, 4H, aromatici metossifenilici), 6,65 (dd, 1H, H5 piridinico), 6,33 (dd, 1H, H3 piridinico), 4,08 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{NPy}$ ),



3,84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,90-3,05 (m, 4H, protoni piperazinici), 2,80 (t, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NPY), 2,60-2,75 (m, 4H, protoni piperazinici).

## ESEMPIO 12

1-[3-ciano-3-(2-nitrofenil)-3-fenilpropil]-4-(2-metossifenil)piperazina

a) 1-(3-ciano-3-fenilpropil)-4-(2-metossifenil)piperazina (12A)

Il prodotto del titolo fu sintetizzato secondo la metodica descritta nell'esempio 6 sostituendo il 2,2-bis-(2-piridil)acetonitrile con 0,59 g di fenilacetonitrile ed il 1,2-dimetossietano con toluene. La miscela di reazione fu agitata a 80°C per 3,5 h. Il grezzo fu purificato mediante cromatografia flash (etile acetato-etere di petrolio 6:4). Le frazioni raccolte furono evaporate a secchezza a dare 0,96 g di prodotto del titolo (57,3%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,35-7,45 (m, 5H, aromatici fenilici), 6,79-7,03 (m, 4H, aromatici metossifenilici), 4,08 (t, 1H, CH), 3,86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,05-3,20 (m, 4H, protoni piperazinici), 2,38-2,70 (m, 6H, protoni piperazinici, 2H del CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,95-2,35 (m, 2H, 2H del CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

b) 1-[3-ciano-3-(2-nitrofenil)-3-fenilpropil]-4-(2-metossifenil)-  
piperazina

Una miscela di 0,24 g del prodotto 12A, 0,11 g di 2-cloro-nitrobenzene, 0,5 mL di sodio idrossido 50%, 0,02 g di trietil benzilammonio cloruro e 0,5 mL di toluene fu agitata a 60°C per 6 h. Successivamente la miscela fu raffreddata a temperatura ambiente, diluita con 20 mL di acqua ed estratta con 2x20 mL di etile acetato. Le fasi organiche riunite furono lavate con acqua, anidificate su

sodio solfato ed evaporate sotto vuoto a secchezza. Il grezzo fu purificato mediante cromatografia flash (gradiente etere di petrolio - etile acetato 5:5). Le frazioni raccolte furono evaporate a secchezza a dare 0,12 g (36%) di prodotto del titolo. Questo fu disciolto in cloruro di metilene, evaporato sotto vuoto a secchezza ed essiccato sotto vuoto (1 mmHg) a dare un solido fondente a 61-64°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,05 (dd, 1H, H3 nitrofenilico), 7,50-7,73 (m, 3H, H4,5,6 nitrofenilici), 7,20-7,35 (m, 5H, aromatici fenilici), 6,79-7,03 (m, 4H, aromatici metossifenilici), 3,84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2,95-3,15 (m, 5H, protoni piperazinici,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,35-2,75 (m, 7H, protoni piperazinici,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ).

#### ESEMPIO 13

1-[3-carbamoyl-3-(2-nitrofenil)-3-fenilpropil]-4-(2-metossifenil)-piperazina

Il prodotto del titolo fu ottenuto seguendo la metodica descritta nell'esempio 8, a partire da 0,21 g del prodotto dell'esempio 12 invece che dal prodotto dell'esempio 6 e scaldando a 125°C per 105 minuti. Dopo l'usuale lavorazione, il grezzo fu purificato mediante cromatografia flash (etile acetato-metanolo 95:5). Le frazioni raccolte furono evaporate a secchezza a dare 0,1 g di prodotto del titolo come olio (46%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,75-7,82 (m, 1H, H3 nitrofenilico), 7,55-7,80 (m, 1H,  $\text{CONH}_2$ ), 7,25-7,50 (m, 7H, aromatici fenilici, H 4,5 nitrofenilici), 7,05-7,15 (m, 1H, H6 nitrofenilico), 6,79-7,03 (m, 4H, aromatici metossifenilici), 5,30-5,55 (m, 1H,  $\text{CONH}_2$ ), 3,84 (s, 3H,

OCH<sub>3</sub>), 3,00-3,15 (m, 4H, protoni piperazinici), 2,25-2,95 (m, 8H, protoni piperazinici, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

## ESEMPIO 14

## 1-[3-idrossi-3,3-bis-(2-piridil)propil]-4-(2-metossifenil)piperazina

Ad una soluzione di 0,17 mL di 2-bromopiridina in 6 mL di tetraidrofurano agitata a -50°C in atmosfera di azoto furono addizionati per gocciolamento in 5 minuti 0,72 mL di butil litio (soluzione 2,5 M in esano). Dopo 6 minuti a -55°C fu gocciolata in 10 minuti una soluzione di 0,5 g di 3-[4-(2-metossifenil)-1-piperazinil]-propionato di etile (preparato come descritto in DE 2,555,290) in 3 mL di tetraidrofurano anidro. Dopo 1,5 h a -50°C, la reazione fu spenta per aggiunta di una soluzione satura di ammonio cloruro. La miscela fu estratta con 2x50 mL di etile acetato. Le fasi organiche riunite furono lavate con acqua, anidrificate su sodio solfato ed evaporate sotto vuoto a secchezza. Il grezzo fu purificato mediante cromatografia flash (etile acetato-sol. 3,8 N di ammoniaca in metanolo 99:1). Le frazioni raccolte furono evaporate a secchezza a dare 0,11 g di prodotto del titolo (15%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,56 (dd, 2H, H6 piridinici), 7,79 (dd, 2H, H3 piridinici), 7,64 (ddd, 2H, H4 piridinici), 7,10 (ddd, 2H, H5 piridinici), 6,85-7,03 (m, 4H, aromatici metossifenilici), 3,84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,95-3,12 (m, 4H, protoni piperazinici), 2,76 (t, 2H, C(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,55-2,75 (m, 4H, protoni piperazinici), 2,50 (t, 2H, C(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

Attività dei composti dell'invenzione

L'attività dei composti dell'invenzione come inibitori della frequenza di minzione e per migliorare la capacità della vescica li rende efficaci per la terapia delle disfunzioni neuromuscolari delle basse vie urinarie nei mammiferi, tra le quali, senza limitazioni, disuria, incontinenza ed enuresi.

Le caratteristiche dei composti dell'invenzione conferiscono loro una potenza nettamente maggiore rispetto agli standard di riferimento rappresentati dai farmaci riportati in precedenza: flavossato e imipramina, e l'ossibutinina che evidenzia un profilo d'azione diverso.

Tali dati sono stati raccolti sperimentando i suddetti composti in un modello di ratto in cui è stata indotta la contrazione ritmica della vescica riempiendola con soluzione fisiologica ed è stato valutato l'effetto dei composti in esame e degli standard di riferimento sulla frequenza e l'ampiezza delle contrazioni, con particolare riguardo alla potenza nell'indurre la scomparsa delle contrazioni ritmiche.

Prima della presente invenzione, il trattamento delle disfunzioni neuromuscolari delle basse vie urinarie comportava la somministrazione di composti che agiscono direttamente sulla muscolatura della vescica, come il flavossato, farmaco spasmolitico attivo anche sul centro pontino della minzione, composti anticolinergici come l'ossibutinina, e farmaci ad azione mista come l'imipramina (Andersson K. E., *Drugs of Today* 24(5), 337-348 (1988)).

Tuttavia, le terapie che comportano l'inibizione diretta della muscolatura pelvica (compreso il detrusore) possono avere effetti



collaterali indesiderabili quali svuotamento incompleto o paralisi da accomodazione, tachicardia e secchezza della bocca (Andersson, *Drugs* 35:477, 1988) e farmaci come l'imipramina possono avere effetti tossici rilevanti, in particolare sull'apparato cardiovascolare (ipotensione ortostatica, aritmia ventricolare), alle dosi terapeutiche. Sarebbe quindi preferibile aumentare il numero di farmaci a disposizione del medico per il trattamento della funzionalità neuromuscolare delle basse vie urinarie. Anche l'effetto dei farmaci disponibili attualmente (flavossato, ossibutinina e imipramina) sul suddetto modello di ratto è riportato nella Tabella 1.

I composti dell'invenzione evidenziano una maggiore potenza nella durata d'azione (per esempio durata della quiescenza della vescica senza contrazioni rappresentata in Tabella 1 dalla  $ED_{10 \text{ min}}$ ) rispetto al flavossato, all'ossibutinina e all'imipramina. Inoltre, diversamente dall'ossibutinina, i composti dell'invenzione non incidono sull'ampiezza delle contrazioni, a indicazione che non c'è compromissione della contrattilità della vescica.

Infine la presenza di un'affinità elevata per il recettore 5-HT<sub>1A</sub> (Tabella 2) indica un ruolo importante di questo recettore nell'azione dei composti dell'invenzione. I test farmacologici (e le Tabelle) suddetti sono riportati nella parte Dati Farmacologici descritta di seguito.

#### Applicazioni terapeutiche

I pazienti che necessitano di trattamento con questi composti e composizioni sono affetti da disfunzioni neuromuscolari delle basse vie



urinarie trattate da E.J.McGuire in "Campbell's UROLOGY" 5° Ed., 616-638, 1986, W.B. Saunders Company, e sono inoltre quelli affetti dalle disfunzioni associate alla compromissione della funzionalità del recettore 5-HT<sub>1A</sub>.

La presente invenzione comprende le formulazioni farmaceutiche che contengono i composti sopra elencati, nonché i metodi che impiegano tali formulazioni per il trattamento delle disfunzioni neuromuscolari delle basse vie urinarie quali disuria, incontinenza ed enuresi. La disuria comprende la frequenza urinaria, la nicturia e l'impellenza. Le sindromi d'incontinenza comprendono incontinenza da sforzo, incontinenza da impellenza e incontinenza da travaso. L'enuresi riguarda il passaggio involontario di urina la notte o durante il sonno.

Senza voler essere legati dalla teoria, si ritiene che la somministrazione di antagonisti del recettore 5-HT<sub>1A</sub> prevenga l'attività indesiderata dell'arco riflesso sacrale e/o dei meccanismi corticali che regolano la minzione. Si prevede quindi che un'ampia gamma di disfunzioni neuromuscolari delle basse vie urinarie possano essere trattate con i composti della presente invenzione.

---

La "quantità efficace" di composto per trattare i disturbi urinari è una quantità che produce un miglioramento apprezzabile di almeno un sintomo o parametro del disturbo.

I disturbi delle vie urinarie e i relativi sintomi sono urgenza, frequenza, incontinenza, perdita di urina, enuresi, disuria, difficoltà di minzione e difficoltà di svuotamento della vescica.

Un ulteriore parametro è il volume di urina. La quantità efficace per trattare il disturbo può essere trovata con esperimenti noti nell'arte, come stabilire una matrice di dosi e frequenze e confrontare un gruppo di unità sperimentali o soggetti in corrispondenza di ciascun punto della matrice. La quantità esatta da somministrare al paziente può variare a seconda dello stato e della gravità del disturbo e della condizione fisica del paziente, il miglioramento apprezzabile dei sintomi e dei parametri può essere stabilito da un medico esperto nell'arte o segnalato dal paziente al medico. È sottinteso che l'attenuazione clinicamente o statisticamente rilevante di sintomi e parametri rientra negli scopi dell'invenzione. Attenuazione clinicamente rilevante significa percettibile al paziente e/o al medico.

I composti della presente invenzione possono essere formulati in forme farmaceutiche liquide con un veicolo fisiologicamente accettabile come, per esempio, soluzione fisiologica tamponata con fosfato o acqua deionizzata. La formulazione farmaceutica può contenere anche eccipienti, compresi conservanti e stabilizzanti, che sono ben noti nell'arte. I composti possono essere formulati in unità farmaceutiche solide orali o meno quali, per esempio, compresse, capsule, polveri e supposte, e possono inoltre contenere eccipienti, compresi senza limiti lubrificanti, plasticizzanti, coloranti, promotori dell'assorbimento, battericidi e simili.

I modi di somministrazione sono la via orale ed enterale, endovenosa, intramuscolare, sottocutanea, transdermica, transmucosica

(compreso boccale e rettale) e per inalazione. Preferibilmente, si usa la via orale o transdermica (ossia, rispettivamente con formulazioni orali solide o liquide o con cerotti cutanei).

La quantita' di agente da somministrare puo' variare da circa 0,01 a circa 25 mg/kg/die, preferibilmente da circa 0,1 a circa 10 mg/kg/die e molto preferibilmente circa 0,2-5 mg/kg/die. E' inteso che le formulazioni farmaceutiche della presente invenzione non necessitano di per se' di contenere la quantita' intera di agente efficace nel trattamento del disturbo, poiche' tale quantita' efficace puo' essere raggiunta con la somministrazione di una pluralita' di dosi delle formulazioni farmaceutiche stesse.

Secondo un aspetto preferito della presente invenzione, i composti sono formulati in capsule o compresse, ciascuna preferibilmente contenente 50-200 mg di composti, e sono molto preferibilmente somministrati al paziente alla dose giornaliera totale di 50-400 mg, preferibilmente 150-250 mg, e molto preferibilmente 200 mg, per la cura dell'incontinenza urinaria e delle disfunzioni associate alla compromissione dei recettori 5-HT<sub>1A</sub>.



~~I metodi, le tabelle e gli esempi forniti di seguito hanno lo~~  
scopo di illustrare piu' esaurientemente le versioni preferite dell'invenzione e di dimostrare i suoi vantaggi e la sua applicabilita', ma senza limitarne la portata.

#### Dati farmacologici

Effetti sulle contrazioni ritmiche di svuotamento vescicale indotte dal volume nel ratto anestetizzato

**A. Metodi:**

Sono stati usati ratti Sprague Dawley femmine del peso di 225-275 g (Cr1: CDo BR, Charles River, Italia). Gli animali sono stati alloggiati con libero accesso a cibo e acqua e mantenuti in un ciclo forzato di 12 ore di alternanza luce/buio a 22-24°C per almeno una settimana, tranne durante l'esperimento. L'attività sulle contrazioni ritmiche di svuotamento vescicale è stata valutata secondo il metodo di Dray (J. Pharmacol. Methods, 13:157, 1985), con alcune modifiche come in Guarnieri (Pharmacol. Res., 27:173, 1993). In breve, i ratti sono stati anestetizzati con iniezione sottocutanea di 1,25 g/kg (5 ml/kg) di uretano, dopo di che è stata cateterizzata la vescica attraverso l'uretra usando un tubo di polietilene PE 50 riempito di soluzione fisiologica. Il catetere è stato fissato in posizione con una legatura attorno all'orifizio uretrale esterno e collegato a un comune trasduttore di pressione (Statham P23 ID/P23 XL). La pressione endovescicale è stata visualizzata in continuo su un registratore a nastro (Battaglia Rangoni KV 135 con amplificatore DCI/TI). E' stata quindi riempita la vescica attraverso il catetere di registrazione con volumi incrementali di soluzione fisiologica tiepida (37°C) fino a comparsa delle contrazioni riflesse di svuotamento (in genere 0,8-1,5 ml). Per l'iniezione endovenosa (i.v.) dei composti allo studio, è stato inserito nella vena giugulare un tubo di polietilene PE 50 riempito di soluzione fisiologica.

Dal cistometrogramma sono stati ricavati il numero di contrazioni registrate 15 minuti prima (valore basale) e dopo il trattamento e

l'ampiezza media delle contrazioni stesse (altezza media del picco in mmHg).

Poiche' la maggior parte dei composti produce un effetto che insorge con relativa rapidita' e porta alla completa cessazione delle contrazioni vescicali, la bioattivita' è stata valutata facilmente misurando la durata della quiescenza della vescica (ossia, il tempo in cui non vi sono contrazioni). Inoltre, è stato registrato il numero di animali esaminati che evidenzia una riduzione del numero di contrazioni > 30% rispetto a quelle osservate nel periodo basale.

Per confrontare la potenza dei composti sperimentati nell'inibire le contrazioni di svuotamento vescicale, sono state calcolate le dosi equiefficaci che producono 10 minuti di tempo di scomparsa ( $ED_{10min}$ ) mediante analisi della regressione lineare col metodo dei minimi quadrati, nonche' le dosi estrapolate che inducono una riduzione del numero di contrazioni > 30% nel 50% dei ratti trattati ( $ED_{50}$ , frequenza) con il metodo di Bliss (Bliss C.I., Quart. J. Pharm. Pharmacol. 11, 192-216, 1938). Dopo la cessazione dell'effetto dell'iniezione di farmaco, e' stata confrontata l'altezza dei picchi con quella precedentemente registrata dopo la somministrazione endovenosa del solo

veicolo. E' stata valutata la potenza dei composti esaminati (valore  $ED_{50}$ : dosi estrapolate che inducono il 30% di riduzione dell'ampiezza delle contrazioni nel 50% dei ratti trattati) su base quantitativa col metodo di Bliss (Bliss C.I., Quart. J. Pharm. Pharmacol. 11, 192-216, 1938).

#### **B. Risultati**

La rapida distensione della vescica nel ratto anestetizzato con uretano produce una serie di contrazioni ritmiche di svuotamento le cui caratteristiche sono pubblicate (Maggi et al., Brain Res., 380:83, 1986; Maggi et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 230:500, 1984). La frequenza delle contrazioni e' associata al braccio sensitivo afferente del riflesso della minzione e all'integrita' del centro della minzione, mentre la loro ampiezza e' una proprieta' del braccio efferente del riflesso. In questo modello, i composti che agiscono principalmente sul sistema nervoso centrale (come la morfina) provocano un blocco delle contrazioni di svuotamento, mentre i farmaci che agiscono a livello del detrusore, come l'ossibutinina, riducono l'ampiezza delle contrazioni. La tabella 1 riporta i risultati ottenuti con i composti in esame.

TABELLA 1

Effetti sulle contrazioni ritmiche di svuotamento vescicale dopo somministrazione endovenosa

Composto	ED <sub>10min</sub> µg/kg	ED <sub>50</sub> (frequenza) µg/kg	ED <sub>50</sub> (ampiezza) µg/kg
Esempio 5	523	77	n.a.
Esempio 6	225	93	n.a.
Esempio 7	78	18	n.a.
Esempio 8	74	2.5	n.a.
Esempio 9	77	25	n.a.
Esempio 10	228	180	n.a.
Flavossato	>10000	2648	n.a.
Ossibutinina	7770	10000	240
Imipramina	>6000	1676	2930

n.a. = non attivo; nessuna riduzione importante dell'altezza dei picchi.

I dati rappresentano i valori di  $ED_{10min}$  (dose estrapolata che induce 10 minuti di scomparsa delle contrazioni); i valori di  $ED_{50}$  (frequenza) (dose estrapolata che induce una riduzione del numero di contrazioni > 30% nel 50% dei ratti trattati) e i valori di  $ED_{50}$  (ampiezza) (dose estrapolata che induce una riduzione > 30% dell'ampiezza delle contrazioni nel 50% dei ratti trattati).

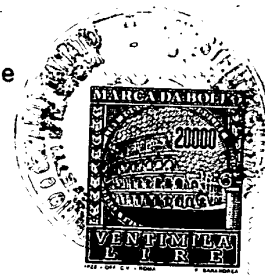
Tutti i composti della presente invenzione sono nettamente più potenti del flavossato, dell'ossibutinina e dell'imipramina nell'inibire le contrazioni di svuotamento se si tiene conto sia dell' $ED_{10min}$  sia dell' $ED_{50}$ . Inoltre, diversamente dall'ossibutinina e dall'imipramina e analogamente al flavossato, non incidono sull'ampiezza delle contrazioni, a indicazione che non vi è compromissione della contrattilità vescicale.

Legame radiorecettoriale al recettore  $5-HT_{1A}$  e altri siti di legame di diversi neurotrasmettitori

#### A. Metodi

##### ~~Recettori $5-HT_{1A}$ ricombinanti umani~~

La codifica genomica del clone G-21 del recettore serotoninergico  $5-HT_{1A}$  umano è stabilmente trasferita in una linea cellulare umana (HeLa). Sono state coltivate cellule HeLa in monostrati in terreno Eagle modificato di Dulbecco (DMEM) integrato con siero di feto di vitello al 10% e gentamicina (100 mg/ml),  $CO_2$  al 5% a 37°C. Le cellule sono state staccate dalla fiasca di coltivazione al 95% di confluenza



con un raccoglitore cellulare e sottoposte a lisi in tampone ghiacciato Tris 5mM ed EDTA 5mM (pH 7,4). Gli omogenati sono stati centrifugati a 40000 x g per 20 minuti e le membrane sono state risospese in un piccolo volume di tampone ghiacciato Tris 5mM ed EDTA 5mM (pH 7,4) e immediatamente congelate e conservate a -70°C fino al momento dell'uso.

Il giorno dell'esperimento le membrane cellulari sono state risospese in tampone legante: Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), MgCl<sub>2</sub> 2,5mM, pargilina 10µM (Fargin et al., Nature 335, 358-360, 1988). Le membrane sono state incubate in un volume finale di 1 ml per 30 minuti a 30°C con [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT 0,2-1 nM in assenza o presenza di sostanze in esame; il legame non specifico e' stato stabilito in presenza di 5-HT 10 µM.

L'incubazione e' stata arrestata con l'aggiunta di tampone Tris-HCl ghiacciato e filtrazione rapida attraverso filtri Whatman GF/B o Schleicher & Schuell GF52 pretrattati con polietilenimina 0,2%.

- *Recettori 5-HT<sub>2A</sub> serotoninergici nativi (tessuti animali)*

Gli studi di legame ai recettori serotoninergici 5-HT<sub>2A</sub> nativi (Craig A. e Kenneth J., Life Sci. 38, 117-127, 1986) sono stati eseguiti con membrana di corteccia cerebrale di ratto. Dei ratti maschi Sprague Dawley (200-300 g, SD Harlan/Nossan, Italia) sono stati uccisi

---

per lussazione cervicale e ne sono state asportate, immediatamente congelate e conservate a -70°C fino al momento dell'uso le cortecce cerebrali. I tessuti sono stati omogenati (2 x 20 sec.) in 50 volumi di tampone freddo Tris-HCl 50 mM pH 7,4 con un omogenizzatore Politron (velocita' 7). Gli omogenati sono stati centrifugati a 49000 x g per 10 minuti, risospesi in 50 volumi dello stesso tampone, incubati a 37°C



per 15 minuti e centrifugati e risospesi altre due volte. Le membrane finali sono state sospese in 100 volumi di tampone Tris-HCl 50 mM pH 7,7. Le membrane sono state incubate in un volume finale di 1 ml per 20 minuti a 37°C con [<sup>3</sup>H]Ketanserina 0,7-1,3 nM in assenza o presenza di sostanze spiazzanti. Il legame non specifico e' stato stabilito in presenza di ketanserina 2 µM. L'incubazione e' stata fermata con l'aggiunta di tampone Tris-HCl 50 mM ghiacciato e filtrazione rapida attraverso filtri Whatman GF/B o Schleicher & Schuell GF52 pretrattati con polietilenimina 0,2%. I filtri sono stati poi lavati con tampone ghiacciato e la radioattività trattenuta dai filtri e' stata valutata mediante spettrometria per scintillazione liquida.

- *Recettori  $\alpha_1$  adrenergici nativi (tessuti animali)*

Gli studi di legame sui recettori  $\alpha_1$  adrenergici nativi sono stati eseguiti con membrana di corteccia cerebrale di ratto. Dei ratti maschi Sprague Dawley (200-300 g, Charles River, Italia) sono stati uccisi per lussazione cervicale e ne sono state dissecate, immediatamente congelate e conservate a -70°C fino al momento dell'uso le cortecce cerebrali. I tessuti sono stati omogenati (2 x 20 sec.) in 50 volumi di tampone freddo Tris-HCl 50 mM pH 7,4 con un omogenizzatore Politron (velocità 7). Gli omogenati sono stati centrifugati a 48000 x g per 10 minuti, risospesi in 50 volumi dello stesso tampone, incubati a 37°C per 15 minuti e centrifugati e risospesi altre due volte. Le membrane finali sono state sospese in 100 volumi di tampone Tris-HCl 50 mM pH 7,4 contenenti pargilina 10 µM e acido ascorbico 0,1%. Le membrane sono state incubate in un volume finale di 1 ml per 30 minuti

a 25°C con [ $^3\text{H}$ ]prazosina 0,1-0,5 nM in assenza o presenza di sostanze spiazzanti. Il legame non specifico e' stato stabilito in presenza di fentolamina 10  $\mu\text{M}$ . L'incubazione e' stata fermata con l'aggiunta di tampone Tris-HCl 50 mM ghiacciato e filtrazione rapida attraverso filtri Whatman GF/B o Schleicher & Schuell GF52 pretrattati con polietilenimina 0,2%. I filtri sono stati poi lavati con tampone ghiacciato e la radioattivita' trattenuta dai filtri e' stata valutata mediante spettrometria per scintillazione liquida.

#### *Analisi dei dati*

Per calcolare il valore di  $\text{IC}_{50}$  e' stata valutata l'inibizione del legame specifico dei radioleganti da parte delle sostanze studiate per mezzo del programma di interpolazione non lineare Allfit (De Lean et al., Am. J. Physiol. 235, E97-E102, 1978). Il valore  $\text{IC}_{50}$  e' stato convertito in costante di affinita' ( $K_i$ ) per mezzo dell'equazione di Cheng & Prusoff (Cheng Y.C., Prusoff W.H., Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973).

#### *B. Risultati*

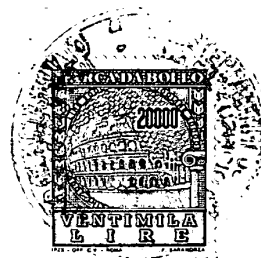
I risultati sono riportati nella tabella 2 e indicano che i composti della presente invenzione posseggono un'elevata affinita' per il recettore  $5\text{-HT}_{1A}$  e selettivita' per questo recettore rispetto ai recettori serotoninergici  $5\text{-HT}_{2A}$  e  $\alpha_1$  adrenergici.

TABELLA 2

Affinita' di legame per il recettore  $5\text{-HT}_{1A}$  e altri siti recettoriali

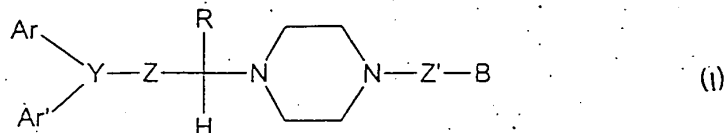
I dati sono espressi come  $K_i$  (nM)

Composto	5-HT <sub>1A</sub>	5-HT <sub>2A</sub>	$\alpha_1$
Esempio 1	3.9	320	145
Esempio 2	0.6	159	208
Esempio 7	7.7	140	396
Esempio 8	3.97	320	191
Esempio 9	0.62	1023	268
Esempio 10	19.3	683	1322
Esempio 12	1.45	-	226
Esempio 14	0.34	-	114



# RIVENDICAZIONI

## 1. Composti di formula generale I



dove

sia Ar sia Ar' separatamente rappresentano un gruppo arile sostituito o non sostituito o un gruppo eteroarile sostituito o non sostituito,

Y rappresenta un atomo di azoto o un gruppo CH, C-OH, C-CN o C-CONH<sub>2</sub>,

R rappresenta un atomo di idrogeno o un gruppo alchile inferiore,

B rappresenta un gruppo arile sostituito o non sostituito o un gruppo eteroarile sostituito o non sostituito,

Z rappresenta un gruppo metilene o etilene, e

Z' rappresenta un legame di valenza o un gruppo metilene o etilene,

e gli enantiomeri, i diastereoisomeri, gli N-ossidi, i polimorfi, i solvatati e i sali farmaceuticamente accettabili di tali composti.

---

## 2. ~~Qualsiasi dei seguenti composti:~~

1-(3,3-difenilpropil)-4-(2-metossifenil)piperazina,

1-(3,3-difenilpropil)-4-[5-(2,3-diidro-1,4-benzodiossinil)]-piperazina,

1-[3,3-bis-(4-nitrofenil)propil]-4-(2-metossifenil)piperazina,

1-[3,3-bis-(4-metossifenil)propil]-4-(2-metossifenil)piperazina,

1-[N,N-bis-(2-piridil)-2-amminoetil]-4-(2-metossifenil)piperazina

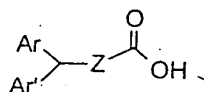
1-[3-ciano-3,3-bis-(2-piridil)propil]-4-(2-metossifenil)piperazina,  
 1-[3-ciano-3-fenil-3-(2-piridil)propil]-4-(2-metossifenil)piperazina,  
 1-[3,3-bis-(2-piridil)propil]-4-(2-metossifenil)piperazina,  
 1-[3-fenil-3-(2-piridil)propil]-4-(2-metossifenil)piperazina,  
 1-[3-carbamoil-3-fenil-3-(2-piridil)propil]-4-(2-metossifenil)-  
 piperazina,  
 1-[N-(2-nitrofenil)-N-(2-piridil)-2-amminoetil]-4-(2-metossifenil)-  
 piperazina,  
 1-[3-ciano-3-(2-nitrofenil)-3-fenilpropil]-4-(2-metossifenil)-  
 piperazina,  
 1-[3-carbamoil-3-(2-nitrofenil)-3-fenilpropil]-4-(2-metossifenil)-  
 piperazina, e  
 1-[3-idrossi-3,3-bis-(2-piridil)propil]-4-(2-metossifenil)piperazina.

3. Composizioni farmaceutiche contenenti composti di formula I come definiti nella rivendicazione 1, o enantiomeri, diastereoisomeri, N-ossidi, polimorfi, solvatati o sali farmaceuticamente accettabili di tali composti, in miscela con diluenti o veicoli farmaceuticamente accettabili.

4. ~~Uso delle composizioni secondo la rivendicazione 3, per il~~

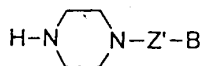
trattamento di pazienti affetti da disfunzioni neuromuscolari delle basse vie urinarie, uso che prevede la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace di composti di formula generale I come definiti nella rivendicazione 1 o di enantiomeri, diastereoisomeri, N-ossidi, polimorfi, solvatati o sali farmaceuticamente accettabili di tali composti.

5. Procedimento per la preparazione di composti di formula I dove Ar, Ar', B, Z e Z' sono come definiti nella rivendicazione 1, Y rappresenta un gruppo CH e R rappresenta un atomo di idrogeno, metodo che prevede la reazione di un composto II

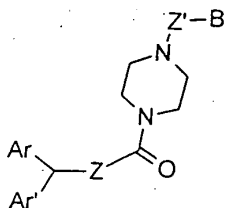


II

dove Ar, Ar' e Z sono come definiti nella rivendicazione 1, con un derivato piperazिनico di formula



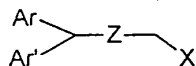
dove Z' e B sono come definiti nella rivendicazione 1 e riduzione del composto ottenuto III



III

6. Procedimento per la preparazione di composti di formula I dove Ar, Ar', B, Z e Z' sono come definiti nella rivendicazione 1, Y

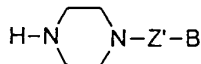
rappresenta un gruppo CH e R rappresenta un atomo di idrogeno, metodo che prevede la reazione di un composto di formula V



V

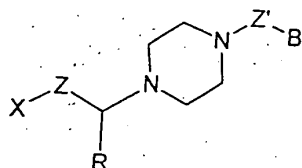
dove Ar, Ar' e Z sono come definiti nella rivendicazione 1 e X

rappresenta un gruppo uscente, come un atomo di alogeno o un gruppo  
 alchilsolfonilossi o arilsolfonilossi, con un derivato piperazिनico di  
 formula



dove  $Z'$  e  $B$  sono come definiti nella rivendicazione 1.

7. Procedimento per la preparazione di composti di formula I dove Ar, Ar', R, B, Z e Z' sono come definiti nella rivendicazione 1 e Y rappresenta un gruppo CH, metodo che prevede l'alchilazione del carbanione di un composto  $\text{ArCH}_2\text{Ar}'$  dove Ar e Ar' sono come definiti nella rivendicazione 1 con un composto di formula VI.



vi

dove R, B, Z e Z' sono come definiti nella rivendicazione 1 ed X e' come definito nella rivendicazione 6.

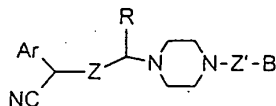
8. Procedimento per la preparazione di composti di formula I dove  
Ar, Ar', R, B, Z e Z' sono come definiti nella rivendicazione 1 e Y

rappresenta un gruppo C-CN, metodo che prevede l'alchilazione del  
 carbanione di un composto  $\text{ArCH}(\text{CN})\text{Ar}'$  dove Ar e Ar' sono come definiti  
 nella rivendicazione 1 con un composto di formula VI come definito  
 nella rivendicazione 7.

9. Procedimento per la preparazione di composti di formula I dove Ar, Ar', R, B, Z e Z' sono come definiti nella rivendicazione 1 e Y



rappresenta un gruppo C-CN, procedimento che prevede la reazione di un composto  $\text{ArCH}_2\text{CN}$  con un composto di formula VI come definito nella rivendicazione 7, e l'arilazione del composto ottenuto IX



con un composto  $\text{Ar}'\text{-Hal}$  dove  $\text{Ar}'$  e' come definito nella rivendicazione 1 e Hal rappresenta un atomo di alogeno.

10. Procedimento per la preparazione di composti di formula I dove  $\text{Ar}$ ,  $\text{Ar}'$ ,  $\text{R}$ ,  $\text{B}$ ,  $\text{Z}$  e  $\text{Z}'$  sono come definiti nella rivendicazione 1 e  $\text{Y}$  rappresenta un gruppo  $\text{C-CONH}_2$ , metodo che prevede l'idrolisi di un corrispondente composto I in cui  $\text{Y}$  rappresenta un gruppo  $\text{C-CN}$  con un acido acquoso o acido di Lewis a temperatura massima di  $80^\circ\text{C}$ .

11. Procedimento per la preparazione di composti di formula I dove  $\text{Ar}$ ,  $\text{Ar}'$ ,  $\text{R}$ ,  $\text{B}$ ,  $\text{Z}$  e  $\text{Z}'$  sono come definiti nella rivendicazione 1 e  $\text{Y}$  rappresenta un gruppo  $\text{CH}$ , metodo che prevede l'idrolisi di un corrispondente composto I in cui  $\text{Y}$  rappresenta un gruppo  $\text{C-CN}$  o  $\text{C-CONH}_2$  con acido solforico almeno al 70% a temperatura di riflusso.

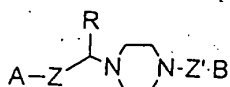
---

~~12. Procedimento per la preparazione di composti di formula I dove~~

$\text{Ar}$ ,  $\text{R}$ ,  $\text{B}$ ,  $\text{Z}$  e  $\text{Z}'$  sono come definiti nella rivendicazione 1,  $\text{Ar}'$  e' lo stesso di  $\text{Ar}$  e  $\text{Y}$  rappresenta un gruppo  $\text{C-OH}$ , metodo che prevede la reazione di un derivato metallico arilico  $\text{Ar-Met}$  dove  $\text{Ar}$  e' come definito nella rivendicazione 1 e  $\text{Met}$  rappresenta un metallo come litio o magnesio con un composto  $\text{X}$  dove  $\text{R}$ ,  $\text{B}$ ,  $\text{Z}$  e  $\text{Z}'$  sono come definiti nella rivendicazione 1 e  $\text{A}$  rappresenta un gruppo carbossilato, ciano o

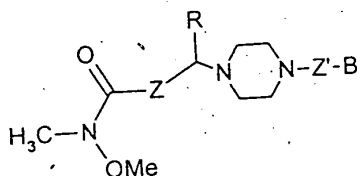


carbamoile.



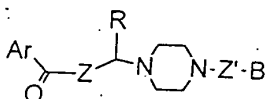
X

13. Procedimento per la preparazione di composti di formula I dove Ar, Ar', R, B, Z e Z' sono come definiti nella rivendicazione 1 e Y rappresenta un gruppo C-OH, procedimento che prevede la reazione di un derivato metallico arilico Ar-Met con un composto X'



X'

dove R, B, Z e Z' sono come definiti nella rivendicazione 1, e la reazione del composto ottenuto XI



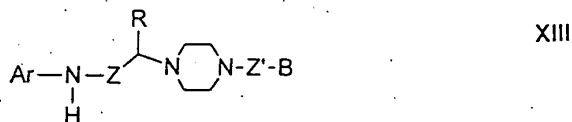
IX

con un derivato metallico arilico Ar'-Met dove Ar' e' come definito nella rivendicazione 1 e Met e' come definito in questa rivendicazione.

14. Procedimento per la preparazione di composti di formula I dove Ar, Ar', R, B, Z e Z' sono come definiti nella rivendicazione 1 e Y rappresenta un atomo di azoto, metodo che prevede la reazione dell'aza-anione di ArHNAr' dove Ar e Ar' sono come definiti nella rivendicazione 1 con un composto VI, definito nella rivendicazione 7.

15. Procedimento per la preparazione di composti di formula I dove

Ar, Ar', R, B, Z e Z' sono come definiti nella rivendicazione 1 e Y rappresenta un atomo di azoto, metodo che prevede la reazione di un composto Ar'-X dove Ar' e' come definito nella rivendicazione 1 con un composto XIII



dove Ar, R, B, Z e Z' sono come definiti nella rivendicazione 1.

16. Uso delle composizioni secondo la rivendicazione 3 per il trattamento di pazienti affetti da disturbi del sistema nervoso centrale, quali l'ansia e la depressione, l'ipertensione, i disturbi del ciclo sonno/veglia, il comportamento alimentare e/o la funzionalità sessuale e i disturbi cognitivi, uso che prevede la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace di composti di formula I come definiti nella rivendicazione 1 o di enantiomeri, diastereoisomeri, N-ossidi, polimorfi, solvatati o sali farmaceuticamente accettabili di tali composti.

\*\*\*\*\*

Milano, 1 agosto 1997



RECORDATI, Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.

